

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

COSOPT 20 mg/5 mg v 1 ml kapljice za oko, raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml kapljic za oko vsebuje 22,26 mg dorzolamidijevega klorida, kar ustreza 20 mg dorzolamida in 6,83 mg timololijevega maleata, kar ustreza 5 mg timolola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml kapljic za oko vsebuje 0,075 mg benzalkonijevega klorida in ena kapljica vsebuje približno 0,002 mg benzalkonijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapljice za oko, raztopina

Bistra, brezbarvna do skoraj brezbarvna, rahlo viskozna raztopina s pH med 5,5 in 5,8 in osmolarnostjo 242-323 mOsmol.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo COSOPT je indicirano za zdravljenje zvišanega intraokularnega tlaka (IOT) pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem ali psevdoksfoliacijskim glavkomom, kadar zdravljenje z lokalnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta ne zadostuje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je ena kapljica zdravila COSOPT v konjunktivalno vrečico prizadetega očesa (prizadetih očeš) dvakrat dnevno.

Pri uporabi še katerega drugega lokalnega očesnega zdravila je potrebno zdravilo COSOPT in drugo zdravilo vkapljati z vsaj deset minutnim razmikom.

Bolnikom je treba naročiti, naj si pred uporabo zdravila umijejo roke in naj se z vrhom plastenke ne dotikajo očesa ali njegove okolice.

Bolnike je treba poučiti tudi o tem, da se lahko očesna raztopina, če se z njo ravna nepravilno, okuži z običajnimi bakterijami, ki povzročajo očesne okužbe. Zaradi uporabe okužene raztopine lahko pride do resnih poškodb očesa in posledično do izgube vida.

Bolnike je treba podučiti o pravilnem ravnanju s plastenkami.

Način uporabe

1. Umijte si roke.
2. Odprite plastenko. Bodite posebno pozorni, da se vrh kapalke ne dotika očesa, kože okoli očesa ali prstov.
3. Nagnite glavo nazaj in držite plastenko obrnjeno navzdol nad očesom.
4. Potegnite spodnjo veko navzdol in poglejte navgor. Platenko nežno stisnite na sploščenih straneh, da spustite eno kapljico v prostor med spodnjo veko in očesom.
5. S prstom pritisnite v očesni kotic ob nosu ali zaprite veko za 2 minuti. To pomaga preprečiti, da bi zdravilo prišlo drugam v telo.
6. Ponovite korake 3 do 5 še pri drugem očesu, če vam je tako naročil zdravnik.
7. Namestite zaporko nazaj na plastenko in jo tesno zaprite.

Pediatrična populacija

Učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

Varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 2 leti, niso preučevali (za informacije glede varnosti pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 2 in < 6 let, glejte poglavje 5.1.).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo COSOPT je kontraindicirano pri bolnikih:

- z reaktivno boleznijo zračnih poti, vključno z bronhialno astmo ali bronhialno astmo v anamnezi, ali hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo,
- s sinusno bradikardijo, boleznijo sinusnega vozla, sinoatrijskim blokom, atrioventrikularnim blokom druge ali tretje stopnje, ki ni nadzorovan s srčnim spodbujevalnikom, z očitnim srčnim popuščanjem, kardiogenim šokom,
- s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s)) ali hiperkloremično acidozo,
- ki so preobčutljivi na eno ali obe učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Vse kontraindikacije temeljijo na kontraindikacijah posameznih učinkovin in niso posledica kombinacije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kardiovaskularne/respiratorne reakcije

Tako kot druga lokalno uporabljena zdravila za zdravljenje očesnih bolezni, se tudi timolol absorbira sistemsko. Zaradi beta adrenergične učinkovine, timolola, se lahko pojavijo enake vrste kardiovaskularnih, pljučnih in drugih neželenih učinkov kot med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Pogostnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni očesni uporabi je manjša kot po sistemski uporabi. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Srčne bolezni

Pri bolnikih s kardiovaskularnimi boleznimi (npr. koronarno srčno boleznijo, Prinzmetalovo angino pektoris in srčnim popuščanjem) in hipotenzijo je treba zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta kritično pretehtati in razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravilnimi učinkovinami. Bolnike s kardiovaskularnimi boleznimi je treba kontrolirati glede pojava znakov poslabšanja bolezni in pojava neželenih učinkov.

Zaradi negativnega vpliva na čas prevajanja je antagoniste adrenergičnih receptorjev beta pri bolnikih s srčnim blokom I. stopnje treba uporabljati previdno.

Žilne bolezni

Bolnike s hudimi motnjami/bolezni perifernega obtoka (tj. s hudo obliko Raynaudove bolezni ali Raynaudovega sindroma) je treba zdraviti previdno.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z astmo so po uporabi nekaterih očesnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta poročali o reakcijah dihal, vključno s smrtjo zaradi bronhospazma.

Zdravilo COSOPT je treba pri bolnikih z blago/zmerno kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) uporabljati previdno in le, če možna korist odtehta možno tveganje.

Okvara jeter

Tega zdravila pri bolnikih z okvaro jeter niso preizkušali, zato ga je treba pri njih uporabljati previdno.

Imunologija in preobčutljivost

Kot druge učinkovine za zdravljenje očesnih bolezni za lokalno uporabo, se tudi to zdravilo lahko absorbira sistemsko. Dorzolamid vsebuje sulfonamidno skupino, ki se pojavlja tudi pri sulfonamidih, zato se pri lokalni uporabi dorzolamida lahko pojavijo enaki neželeni učinki kot pri sistemski uporabi sulfonamidov, vključno s hudimi reakcijami, kot sta Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza. Če se pojavijo znaki hudih reakcij ali preobčutljivosti, je potrebno uporabo zdravila prekiniti.

Pri tem zdravilu so bili opaženi lokalni očesni neželeni učinki, podobni tistim, opaženim pri kapljicah za oko z dorzolamidijevim kloridom. Če se take reakcije pojavijo, je potrebno razmisliti o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom.

Bolniki z atopično ali hudo anafilaktično reakcijo na številne alergene v anamnezi so med jemanjem antagonistov adrenergičnih receptorjev beta lahko bolj odzivni na ponovne izpostavitve takim alergenom in so lahko neodzivni na običajne odmerke adrenalina, uporabljenega za zdravljenje anafilaktičnih reakcij.

Sočasno zdravljenje

Učinek na znotraj očesni tlak ali znani učinki sistemske blokade adrenergičnih receptorjev beta se lahko povečajo, če timolol prejmejo bolniki, ki že dobivajo sistemske antagoniste adrenergičnih

receptorjev beta. Odziv takšnih bolnikov je treba natančno kontrolirati. Uporaba dveh lokalnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba dorzolamida in peroralnih zaviralcev karboanhidraze ni priporočljiva.

Ukinitev zdravljenja

Tako kot velja za sistemske antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, je v primeru, ko je potrebno ukiniti timolol za okularno uporabo, pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo, zdravljenje potrebno ukinjati postopno.

Dodatni učinki blokade adrenergičnih receptorjev beta

Hipoglikemija/sladkorna bolezen

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k spontanim hipoglikemijam, in pri bolnikih z labilno sladkorno boleznijo je treba antagoniste adrenergičnih receptorjev beta uporabljati previdno, ker lahko prikrijejo znake in simptome akutne hipoglikemije.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo tudi znake hipertiroidizma. Nenadna ukinitvev zdravljenja z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko povzroči poslabšanje simptomov.

Bolezni roženice

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povzročijo suhe oči. Bolnike z boleznimi roženice je treba zdraviti previdno.

Kirurška anestezija

Očesni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko zavrejo sistemske učinke agonistov adrenergičnih receptorjev beta, npr. adrenalina. Anesteziolog mora biti seznanjen s tem, da bolnik prejema timolol.

Zdravljenje z antagonistom adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabša simptome miastenije gravis.

Dodatni učinki inhibicije karboanhidraze

Zdravljenje s peroralnimi zaviralci karboanhidraze so povezali z urolitiazami kot posledico motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja, še posebej pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne. Čeprav pri tem zdravilu motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja niso opazili, so v redkih primerih poročali o urolitiazah. Ker zdravilo COSOPT vsebuje lokalni zaviralec karboanhidraze, ki se sistemsko absorbira, je pri bolnikih, ki so kdaj že imeli ledvične kamne, tveganje za razvoj urolitiaz pri uporabi tega zdravila večje.

Ostalo

Zdravljenje bolnikov z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem zahteva poleg očesnih hipotenzivnih sredstev še druge terapevtske posege. To zdravilo pri bolnikih z akutnim glavkomom z zaprtim zakotjem ni bilo preizkušeno.

O edemu roženice in ireverzibilni dekompenzaciji roženice so med jemanjem dorzolamida poročali pri bolnikih s predhodnimi kroničnimi okvarami roženice in/ali predhodnimi kirurškimi posegi na očeh. Pri bolnikih z majhnim številom endotelijskih celic obstaja večja možnost za nastanek edema roženice. Pri predpisovanju zdravila COSOPT tej skupini bolnikov so potrebni previdnostni ukrepi.

Odstop žilnice

Po filtracijskih posegih so med uporabo zdravil, ki zavirajo nastanek prekatne vodke v očesu (npr. timolola, acetazolamida), poročali o odstopu žilnice.

Kot pri uporabi drugih zdravil proti glavkomu, so pri nekaterih bolnikih pri podaljšanem zdravljenju, o zmanjšani dovzetnosti poročali tudi za očesni timololijev maleat. Vendar pa v kliničnih raziskavah, v katerih so 164 bolnikov spremljali vsaj tri leta, po začetni stabilizaciji niso opazili nobene pomembne razlike v povprečnem intraokularnem tlaku.

Benzalkonijev klorid

Poročali so, da benzalkonijev klorid povzroča draženje oči, simptome suhega očesa, vpliva pa lahko tudi na solzni film in površino roženice. Previdno ga je treba uporabljati pri bolnikih s simptomi suhega očesa in tistih, ki imajo težave z roženico. Pri dolgotrajni uporabi je treba bolnike spremljati.

Uporaba kontaktnih leč

Zdravilo COSOPT vsebuje konzervans benzalkonijev klorid. Pred uporabo je treba kontaktne leče odstraniti in počakati najmanj 15 minut, preden se jih zopet vstavi. Benzalkonijev klorid lahko obarva mehke kontaktne leče.

Pediatrična populacija

Glejte poglavje 5.1.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom COSOPT niso izvedli.

V kliničnih raziskavah so to zdravilo uporabljali hkrati s sledečimi sistemskimi zdravili, brez pojava neželenih interakcij: zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralci), zaviralci kalcijevih kanalčkov, diuretiki, nesteroidnimi antirevmatiki (vključno z acetilsalicilno kislino) ter hormoni (npr. estrogen, insulin, tiroksin).

Obstaja možnost aditivnih učinkov s posledično hipotenzijo in/ali opazno bradikardijo, kadar se očesna raztopina antagonista adrenergičnih receptorjev beta uporablja sočasno s peroralnimi zaviralci kalcijevih kanalčkov, učinkovinami, ki sproščajo kateholamine, ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antiaritmiki (vključno z amiodaronom), glikozidi digitalisa, parasimpatomimetiki, gvanetidinom, narkotiki in zaviralci monoaminooksidaze (MAO).

Pri sočasnem zdravljenju z zaviralci CYP2D6 (npr. kinidinom, fluoksetinom, paroksetinom) in timololom so poročali o stopnjevani sistemski blokadi adrenergičnih receptorjev beta (npr. zmanjšanjem srčnem utripu, depresiji).

Čeprav ima zdravilo COSOPT le majhen učinek ali pa sploh nima učinka na velikost zenice, so občasno poročali o midriazi, kot posledici sočasne uporabe očesnega antagonista adrenergičnih receptorjev beta in adrenalina (epinefrina).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko povečajo hipoglikemični učinek antidiabetikov.

Peroralni antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko poslabšajo hipertenzijo, ki se lahko pojavi po prenehanju jemanja klonidina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravila COSOPT se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dorzolamid

Ustreznih kliničnih podatkov za uporabo med nosečnostjo ni na voljo. Pri kuncih je imel dorzolamid pri maternotoksičnih odmerkih teratogeni učinek (glejte poglavje 5.3).

Timolol

O uporabi timolola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Timolola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, če ni nujno potrebno. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2.

Epidemiološke študije niso pokazale malformacijskih učinkov, pokazale pa so tveganje za upočasnitev intrauterine rasti v primeru peroralne uporabe antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Poleg tega so pri novorojenčkih opazili znake in simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta (npr. bradikardijo, hipotenzijo, dihalno stisko in hipoglikemijo), če so se antagonisti adrenergičnih receptorjev beta uporabljali vse do poroda. Če se zdravilo COSOPT uporablja do poroda, je treba novorojenčka v prvih dneh življenja skrbno nadzorovati.

Dojenje

Ni znano, ali se dorzolamid izloča v materino mleko. Pri doječih podganah, ki so dobivale dorzolamid, so opazili zmanjšano pridobivanje telesne mase mladičev. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta se izločajo v materino mleko. Vendar pa pri terapevtskih odmerkih timolola v kapljicah za oko ni verjetno, da bi se ga v materinem mleku pojavilo toliko, da bi pri dojenčku povzročil klinične simptome blokade adrenergičnih receptorjev beta. Za zmanjšanje sistemske absorpcije glejte poglavje 4.2. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom COSOPT, se dojenje odsvetuje.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Možni neželeni učinki, kot je zamegljen vid, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo in/ali upravljanje s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah z zdravilom COSOPT so bili neželeni učinki skladni s tistimi, o katerih so predhodno poročali pri dorzolamidjevem kloridu in/ali timololijevem maleatu.

V kliničnih študijah so 1035 bolnikov zdravili z zdravilom COSOPT. Približno 2,4 % vseh bolnikov je prekinilo zdravljenje s tem zdravilom zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov. Približno 1,2 % vseh bolnikov je zdravljenje prekinilo zaradi lokalnih očesnih neželenih učinkov, ki kažejo na alergijo ali preobčutljivost (kot je vnetje veke in vnetje očesne veznice).

Tako kot druga zdravila za lokalno očesno uporabo se tudi timolol absorbira sistemsko. To lahko povzroči podobne neželene učinke, kot se pojavijo med sistemsko uporabo antagonistov adrenergičnih receptorjev beta. Pogostnost sistemskih neželenih učinkov po lokalni uporabi za zdravljenje očesnih bolezni je manjša kot po sistemski uporabi.

V času kliničnih študij ali v obdobju trženja zdravila so pri uporabi zdravila COSOPT ali uporabi posamezne zdravilne učinkovine poročali o naslednjih neželenih učinkih:

[Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)]

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
Bolezni imunskega sistema	<u>zdravilo COSOPT</u>				znaki in simptomi sistemskih alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, pruritusom, izpuščajem, anafilaksijo	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				znaki in simptomi alergijskih reakcij, vključno z angioedemom, urtikarijo, lokaliziranim in generaliziranim izpuščajem, anafilaksijo	pruritus
Presnovne in prehranske motnje	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>					hipoglikemija
Psihiatrične motnje	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			depresija*	nespečnost*, nočne more*, izguba spomina	halucinacije
Bolezni živčevja	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		glavobol*		omotica*, parestezija*	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>		glavobol*	omotica*, sinkopa*	parestezija*, okrepitev znakov in simptomov miastenije gravis, cerebrovaskularni insult*, cerebralna ishemija	
Očesne bolezni	<u>zdravilo COSOPT</u>	pekoč občutek in zbadanje	rdečina očesne veznice, zamegljen vid, erozija roženice, srbenje očesa, solzenje			
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		vnetje očesne veke*, draženje očesne veke*	iridociklitis*	draženje, vključno z rdečino*, bolečina*, krastavost očesne veke*, prehodna miopija (ki po prenehanju zdravljenja izgine), edem roženice*, očesna hipotonija*, odstop žilnice (po filtracijskih posegih)*	občutek tujka v očesu

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>		znaki in simptomi draženja očesa, vključno s pekočim občutkom in zbadanjem, blefaritis*, keratitis*, zmanjšana občutljivost roženice in suhe oči*	motnje vida, vključno s spremembami refrakcije (v nekaterih primerih zaradi prekinitve zdravljenja z miotikom)*	povešanje očesne veke, diplopija, odstop žilnice po filtracijskih posegih* (glejte poglavje 4.4)	srbenje, solzenje, rdečina, zamagljen vid, erozija roženice
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				tinitus*	
Srčne bolezni	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			bradikardija*	bolečina v prsnem košu*, palpitacije*, edem*, aritmija*, kongestivno srčno popuščanje*, srčni zastoj*, srčni blok	atrioventrikularni blok, srčno popuščanje
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>					palpitacije
Žilne bolezni	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				hipotenzija*, klavdikacija, Raynaudov fenomen*, mrzle dlani in stopala*	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<u>zdravilo COSOPT</u>		sinuzitis		kratka sapa, odpoved dihanja, rinitis, redko bronhospazem	
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>				epistaksa*	dispneja
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			dispneja*	bronhospazem (predvsem pri bolnikih z že obstoječo bronhospastično boleznijo)*, odpoved dihanja, kašelj*	
Bolezni prebavil	<u>zdravilo COSOPT</u>	disgevizija				
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		navzea*		draženje grla, suha usta*	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			navzea*, dispepsija*	diareja, suha usta*	disgevizija, bolečine v trebuhu, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	<u>zdravilo COSOPT</u>				kontaktni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza	

Organski sistem (MedDRA)	Oblika	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana**
	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>				izpuščaj*	
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				alopecija*, psoriaziformni izpuščaj ali poslabšanje luskavice*	izpuščaj na koži
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				sistemski eritematozni lupus	mialgija
Bolezni sečil	<u>zdravilo COSOPT</u>			urolitiza		
Motnje reprodukcije in dojk	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>				Peyronijeva bolezen*, zmanjšan libido	spolna disfunkcija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<u>kapljice za oko z dorzolamidijevim kloridom, raztopina</u>		splošna oslabelost/ utrujenost*			
	<u>kapljice za oko s timololijevim maleatom, raztopina</u>			splošna oslabelost/ utrujenost*		

*O naštetih neželenih učinkih so poročali tudi v obdobju trženja zdravila COSOPT.

**Dodatni neželeni učinki, katere so opazili pri očesnih antagonistih adrenergičnih receptorjev beta in se lahko pojavijo pri zdravilu COSOPT.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja pri ljudeh zaradi slučajnega ali namernega zaužitja zdravila COSOPT.

Simptomi

Poročali so o nenamernem prevelikem odmerjanju z očesno raztopino timololijevega maleata, pri katerem je prišlo do sistemskih učinkov, podobnih neželenim učinkom sistemskih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, kot so: omotica, glavobol, kratka sapa, bradikardija, bronhospazem in zastoj srca. Najpogostejši znaki in simptomi, ki jih pričakujemo pri prevelikem odmerjanju

dorzolamida, so porušenje elektrolitskega ravnotežja, razvoj acidotičnega stanja in možni učinki na centralni živčni sistem.

Na voljo je malo podatkov o naključnem ali namernem prekomernem uživanju dorzolamidijevega klorida. Pri peroralni uporabi so poročali o zaspanosti. Pri lokalni uporabi so poročali o siljenju na bruhanje, omotici, glavobolu, utrujenosti, nenavadnih sanjah in disfagiji.

Zdravljenje

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Potrebno je spremljati koncentracije serumskih elektrolitov (posebno kalija) in pH krvi. Raziskave so pokazale, da se timolol slabo dializira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje glavkoma in zdravila za zožitev zenice, Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, timolol, kombinacije, oznaka ATC: S01ED51

Mehanizem delovanja

Zdravilo COSOPT vsebuje dve učinkovini: dorzolamidijev klorid in timololijev maleat. Obe učinkovini znižujeta povišani intraokularni tlak (IOT) tako, da zmanjšujeta izločanje prekatne vodke v očesu, vendar vsaka s svojim mehanizmom delovanja.

Dorzolamidijev klorid je močan zaviralec humane karboanhidraze II. Zaviranje karboanhidraze v ciliarnih grebenih v očesu zmanjša izločanje prekatne vodke v očesu, verjetno zaradi upočasnjevanja nastajanja hidrogenkarbonatnih ionov, ki je vzrok zmanjšanemu transportu natrija in tekočine. Timololijev maleat je neselektivni antagonist adrenergičnih receptorjev beta. Natančen mehanizem delovanja timololijevega maleata za znižanje intraokularnega tlaka trenutno še ni jasno dognan, vendar pa raziskave s fluoresceinom in tonografske raziskave kažejo, da je prevladujoče delovanje lahko povezano z zmanjšanim nastajanjem vodke. V nekaterih raziskavah so opazili tudi rahlo povečano možnost odtekanja vodke. Kombiniran učinek obeh učinkovin povzroči dodatno znižanje intraokularnega tlaka v primerjavi z uporabo ene same učinkovine.

Po lokalni aplikaciji to zdravilo zniža povišan intraokularni tlak ne glede na to, ali gre za povezavo z glavkomom ali ne. Povišan intraokularni tlak je glavni dejavnik tveganja v patogenezi poškodbe vidnega živca in glavkomske izgube vidnega polja. To zdravilo znižuje intraokularni tlak brez običajnih neželenih učinkov, ki so značilni za miotike, npr. nočna slepota, akomodacijski spazem in zoženje zenice.

Farmakodinamični učinki

Klinični učinki

Da bi primerjali učinek zdravila COSOPT na zniževanje IOT pri dvakratnem dnevnom odmerjanju (zjutraj in zvečer pred spanjem) in samostojnega ali sočasnega zdravljenja z 0,5 % timololom in 2 % dorzolamidom pri bolnikih z glavkomom ali očesno hipertenzijo, za katere je primerno sočasno zdravljenje, so izvedli klinične raziskave, ki so trajale do 15 mesecev. Vključevale so nezdravljene bolnike in bolnike z nezadostnim znižanjem tlaka samo s timololom. Večina bolnikov se je pred vključitvijo v raziskavo zdravila z lokalnim antagonistom adrenergičnih receptorjev beta (kot monoterapijo). V analizi kombiniranih raziskav je bil učinek znižanja IOT pri zdravilu COSOPT pri dvakratnem dnevnom odmerjanju večji kot pri monoterapiji z 2 % dorzolamidom trikrat dnevno ali z 0,5 % timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT zdravila COSOPT dvakrat dnevno je bil ekvivalenten učinku sočasnega zdravljenja z dorzolamidom dvakrat dnevno in timololom dvakrat dnevno. Učinek zniževanja IOT zdravila COSOPT dvakrat dnevno se je pokazal pri merjenjih ob različnih časih skozi cel dan in se je pri dolgotrajni uporabi vzdrževal.

Pediatrična populacija

Izvedli so 3-mesečno kontrolirano študijo, katere primarni cilj je bil določitev varnosti 2 % očne raztopine dorzolamidijevega klorida pri otrocih, mlajših od 6 let. V tej študiji je 30 bolnikov, starih 2 leti ali več in manj kot 6 let, pri katerih IOT ni bil ustrezno nadzorovan z monoterapijo z dorzolamidom ali s timololom, prejemale zdravilo COSOPT v odprti fazi študije. Učinkovitosti pri teh bolnikih niso preučevali. V tej majhni skupini bolnikov, ki je zdravilo COSOPT prejemale dvakrat na dan, so bolniki zdravilo večinoma dobro prenašali, pri čemer je 19 bolnikov končalo zdravljenje, 11 pa jih je zdravljenje prekinilo zaradi operacije, zamenjave zdravljenja ali drugih razlogov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dorzolamidjev klorid

V nasprotju s peroralnimi zaviralci karboanhidraze (CA-carbonic anhydrase) lokalna uporaba dorzolamidijevega klorida omogoča, da učinkovina doseže učinek neposredno v očesu pri bistveno nižjem odmerku in zato z manjšo sistemsko izpostavitvijo. V kliničnih raziskavah je to povzročilo znižanje IOT brez motenj kislinsko-bazičnega ravnotežja ali sprememb v elektrolitih, kar je značilno za peroralne zaviralce karboanhidraze.

Po lokalni uporabi doseže dorzolamid sistemsko cirkulacijo. Za oceno zmožnosti sistemske inhibicije karboanhidraze po lokalni uporabi so merili koncentracije učinkovine in metabolita v eritrocitih in v plazmi ter inhibicijo karboanhidraze v eritrocitih. Dorzolamid se pri kronični uporabi akumulira v eritrocitih, kar je posledica selektivne vezave na CA-II. V plazmi se medtem vzdržujejo ekstremno nizke koncentracije proste učinkovine. Prvotna učinkovina tvori edini N-desetil metabolit, ki CA-II inhibira manj močno kot prvotna učinkovina, vendar pa inhibira tudi manj aktivni izoencim (CA-I). Metabolit se prav tako akumulira v eritrocitih, kjer se primarno veže na CA-I. Dorzolamid se zmerno veže na plazemske proteine (približno 33 %). Primarno se izloča nespremenjen v urin; metabolit se prav tako izloča v urin. Po prenehanju odmerjanja se dorzolamid očisti iz eritrocitov nelinearno, kar na začetku povzroči nagel padec koncentracije učinkovine, nato pa sledi faza počasnejšega izločanja z razpolovnim časom približno 4 mesece.

Da so posnemali maksimalno sistemsko izpostavitvev po dolgotrajni lokalni uporabi v očesu, so dorzolamid aplicirali peroralno. Pri tem je bilo stanje dinamičnega ravnotežja (steady state) doseženo v 13 tednih. V stanju dinamičnega ravnotežja v plazmi ni bilo dejansko nič proste učinkovine ali metabolita. Inhibicija CA v eritrocitih je bila manjša od tiste, za katero pričakujemo, da je potrebna za farmakološki učinek na ledvično funkcijo ali dihanje. Podobne farmakokinetične rezultate so opazili po kronični lokalni uporabi dorzolamidijevega klorida. Nekateri starejši bolniki z ledvično okvaro (ocenjen očistek kreatinina 30 - 60 ml/min (0,5 – 1 ml/s)) so imeli večjo koncentracijo metabolita v eritrocitih, vendar nobenih pomembnih razlik v inhibiciji karboanhidraze in nobenih klinično pomembnih sistemskih neželenih učinkov, neposredno povezanih s tem odkritjem.

Timololijev maleat

V raziskavi koncentracije učinkovine v plazmi pri šestih osebah so sistemsko izpostavitvev timolola ocenili po dvakrat dnevni lokalni uporabi 0,5 % očne raztopine timololijevega maleata. Povprečna maksimalna plazemska koncentracija po jutranjem odmerku je bila 0,46 ng/ml, po popoldanskem odmerku pa 0,35 ng/ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Očesni in sistemski varnostni profil posamezne učinkovine je dobro preučen.

Dorzolamid

Pri kuncih, ki so prejeli maternotoksični odmerek dorzolamida, povezan z metabolno acidozo, so opazili nepravilnosti vertebralnih teles.

Timolol

Študije na živalih niso pokazale teratogenega učinka.

Poleg tega na živalih, ki so jih lokalno zdravili z očesno raztopino dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata ali sočasno z raztopinama dorzolamidijevega klorida in timololijevega maleata, niso opazili nobenih neželenih učinkov na oči. Z *in vitro* in *in vivo* raziskavami z vsako od teh učinkovin mutagenosti niso odkrili. Zato pri terapevtskih odmerkih zdravila COSOPT ni pričakovati nobenega pomembnega tveganja za varnost človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

benzalkonijev klorid
hidroksietilceluloza
manitol (E421)
natrijev citrat (E331)
natrijev hidroksid (E524) za uravnavo pH vrednosti
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Zdravila COSOPT ne smete uporabljati dlje kot 28 dni po prvem odprtju plastenke.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo COSOPT je na voljo v plastenkah po 5 ml.

Bela prosojna platenka iz polietilena nizke gostote (LDPE) s prozorno polietilensko kapalno konico (LLDPE) in belo polipropilensko (PP) zaporko.

Zaščitni trak služi kot pokazatelj, da platenka še ni bila odprta.

Velikost pakiranja: 1 x 5 ml (ena platenka s 5 ml).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Santen Oy
Niittyhaankatu 20
33720 Tampere
Finska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00425/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7.5.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 14.4.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 9. 2021